

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-255084

(43)公開日 平成5年(1993)10月5日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 31/41	ABN	7252-4C		
31/165		8413-4C		
31/195	ABS	8413-4C		
C 0 7 D 317/62				
// C 0 7 C 391/02		8213-4H		

審査請求 未請求 請求項の数2(全5頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平5-5063

(22)出願日 平成5年(1993)1月14日

(31)優先権主張番号 特願平4-6552

(32)優先日 平4(1992)1月17日

(33)優先権主張国 日本(JP)

(71)出願人 000002831
第一製薬株式会社
東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72)発明者 児玉 和久
兵庫県宝塚市千種3丁目6番23号

(72)発明者 平山 篤志
大阪府大阪市西区千代崎1-15-9

(72)発明者 政安 裕之
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社内

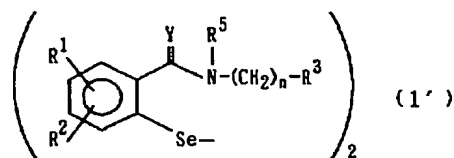
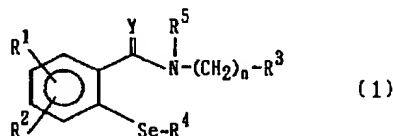
(74)代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

(54)【発明の名称】 経皮的冠動脈形成術後の再狭窄抑制剤

(57)【要約】

【構成】 次の一般式(1)若しくは(1')

【化1】



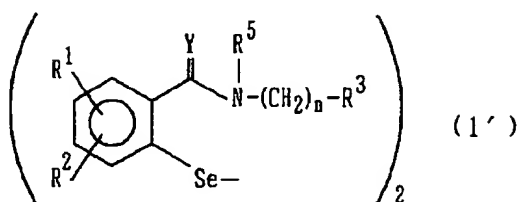
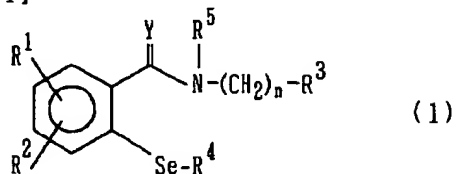
で表わされる化合物又はその生理学的に許容し得る塩を有効成分とする経皮的冠動脈形成術後の再狭窄抑制剤。

【効果】 経皮的冠動脈形成術後の再狭窄に対して優れた抑制効果を示す。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)若しくは(1')

【化1】



(式中、R¹ 及びR² は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、炭素数1~6のアルキル基又は炭素数1~6のアルコキシル基を示し、R¹ 及びR² が一緒になってメチレンジオキシ基を形成してもよい。R³ はアリール基、芳香族複素環基、5~7員環のシクロアルキル基又は5~7員環のシクロアルケニル基を示し、該アリール基、該芳香族複素環基、該シクロアルキル基及び該シクロアルケニル基は置換基を有していてもよい。R⁴ は水素原子、水酸基、-S-グルタチオン基、-S-α-アミノ酸基又はアリール部分に置換基を有していてもよいアルキル基を示し、R⁵ は水素原子又は炭素数1~6のアルキル基を示し、更にR⁴ 及びR⁵ は一緒になって単結合を形成してもよい。Yは酸素原子又は硫黄原子を示し、nは0~5の整数を示す。またセレン原子は酸化されていてもよい。)で表わされる化合物又はその生理学的に許容し得る塩を有効成分とする経皮的冠動脈形成術後の再狭窄抑制剤。

【請求項2】 2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3 (2H)-オン又はその生理学的に許容し得る塩を有効成分とする経皮的冠動脈形成術後の再狭窄抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、経皮的冠動脈形成術(以下、PTCAという)後の再狭窄を抑制する薬剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 PTCAは虚血性心疾患に対して近年開発された治療法であり、具体的には冠動脈の狭窄部をバルーンにより機械的に拡張させるものである。しかしながら、PTCAは冠動脈硬化性血管の根本的治療法ではなく、冠動脈の狭窄部を拡張しても該部の再狭窄が術後数ヶ月以内に40%

前後の頻度で生ずることが知られている。この再狭窄を抑制するため、抗血小板剤、抗凝固剤等が試みられてきたが、臨床で十分な効果を有する薬剤は未だ見出されていない。

【0003】 従って、PTCA後の再狭窄に対して優れた抑制効果を有する薬剤の開発が望まれていた。

【0004】 一方、後記一般式(1)又は(1')で表わされる化合物は、グルタチオンペルオキシダーゼ活性及び/又はリポキシゲナーゼ阻害活性等を有する抗酸化剤として有用であることが知られている(特開昭59-42373号公報、特開昭57-67568号公報、特開昭59-39894号公報、特開昭60-226868号公報、特開昭61-50963号公報、バイオケミカル ファーマコロジー Vol. 33, No. 2, 3235~3239及び3241~3245(1984)等)。しかしながら、これらの作用とPTCA後の再狭窄抑制効果との関連性については知られていなかった。

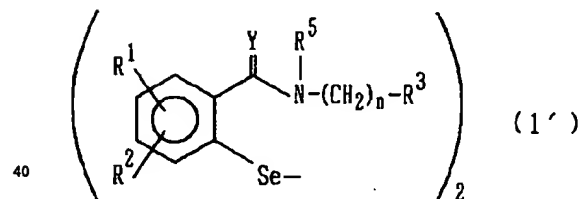
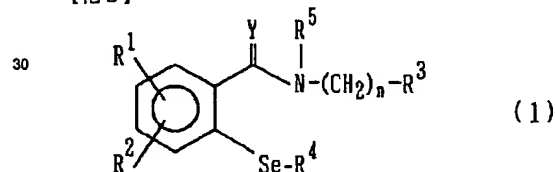
【0005】

【課題を解決するための手段】 斯かる実情において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、後記一般式(1)又は(1')で表わされる化合物が、PTCA後の再狭窄に対して優れた抑制効果を有することを見出し、本発明を完成した。

【0006】 すなわち、本発明は、次の一般式(1)若しくは(1')

【0007】

【化2】



【0008】 (式中、R¹ 及びR² は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、炭素数1~6のアルキル基又は炭素数1~6のアルコキシル基を示し、R¹ 及びR² が一緒になってメチレンジオキシ基を形成してもよい。R³ はアリール基、芳香族複素環基、5~7員環のシクロアルキル基又は5~7員環のシクロアルケニル基を示し、該アリール基、該芳香族複素環基、該シクロアルキル基及び該シクロアルケニル基は置換基を有していてもよい。R⁴ は水

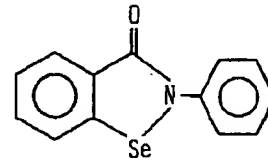
素原子、水酸基、 $-S-$ グルタチオン基、 $-S-\alpha-$ アミノ酸基又はアリール部分に置換基を有していてもよい。アラルキル基を示し、 R^5 は水素原子又は炭素数1~6のアラルキル基を示し、更に R^4 及び R^5 は一緒になって単結合を形成してもよい。 Y は酸素原子又は硫黄原子を示し、 n は0~5の整数を示す。またセレン原子は酸化されていてもよい。)で表わされる化合物又はその生理学的に許容し得る塩を有効成分とする経皮的冠動脈形成術後の再狭窄抑制剤を提供するものである。

【0009】本発明のPTCA後の再狭窄抑制剤の有効成分として用いられる化合物は前記一般式(1)又は(1')で表わされるものであり(以下、化合物(1)又は(1')という)、式中、 R^1 のうち炭素数1~6のアラルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、ペンチル基等が挙げられ、炭素数1~6のアラルキル基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。また、 R^3 のうちアリール基としては、例えばフェニル基等が；シクロアルキル基としては、例えばシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が；シクロアルケニル基としては、例えば、1-シクロペンテニル基、1-シクロヘキセニル基、1-シクロヘプテニル基等が；芳香族複素環基としては、例えばピリジル基、ピリミジル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、フリル基等の5又は6員環の芳香族複素環基等が挙げられる。これらの基は置

換基を有していてもよいが、かかる置換基としては、例えば炭素数1~6のアラルキル基又は炭素数1~6のアラルコキシル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、水酸基等が挙げられ、置換基の個数は1~3であることが好ましい。更に、 R^4 のうち $-S-$ グルタチオン基は、グルタチオンのチオール部分から水素原子が除去されて形成された基を； $-S-\alpha-$ アミノ酸基は、分子内にチオール基を含む α -アミノ酸のチオール部分から水素原子が除去されて形成された基を意味し、アラルキル基としては、例えばベンジル基等が挙げられる。これらのうち、特に R^4 と R^5 が一緒になって単結合を形成したものが好ましく、就中、次式で表わされる2-フェニル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オンが好ましい。

【0010】

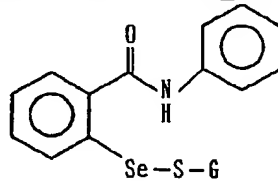
【化3】



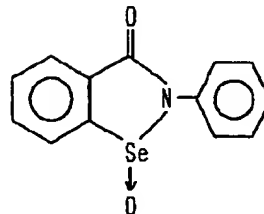
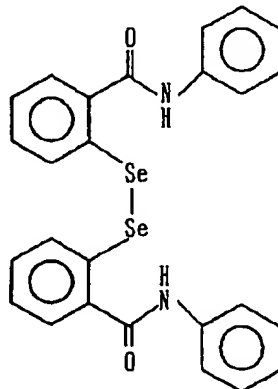
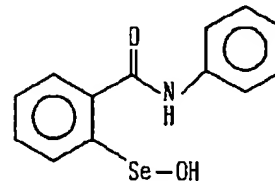
【0011】また、上記化合物の活性代謝物と考えられている以下に具体例を示すような化合物でもよい。

【0012】

【化4】



(-S-Gは-S-グルタチオン基を示す)



【0013】更に、本発明においては、これらの化合物から導かれる生理学的に許容し得る塩を使用することもできる。

【0014】これらの化合物(1)又は(1')は公知であり、例えば前記の文献等に記載されている方法に従って製造することができる。

【0015】化合物(1)又は(1')及びその生理学的に許容し得る塩は、後記試験例に示すように、PTCA後の再狭窄に対して優れた抑制効果を示した。またその毒性は、マウス及びラットに経口又は腹腔内投与して検討した結果、下記LD₅₀ (mg/kg) 値で示されるように極めて低毒性のものであった。更に、高用量投与時の所見としても副作用的に問題となるものは認められなかった。

【0016】

【表1】

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	p. o.	> 6810
	i. p.	740
ラット	p. o.	> 6810
	i. p.	580

【0017】本発明の再狭窄抑制剤は、前記化合物(1)若しくは(1')又はその生理学的に許容し得る塩に、滑沢剤、崩壊剤、結合剤、賦形剤等の添加剤を加え、通常知られた方法に従って製造することができ、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、液剤、懸濁剤、乳剤、坐剤等の経口又は非経口投与用の剤形に製剤化することができる。

【0018】化合物(1)若しくは(1')又はその生理学的に許容し得る塩の投与量は、投与経路、患者の症状等により異なるが、通常成人1人当たり、経口投与の場合100~2000mg/日、特に200~1000mg/日が好ましい。

【0019】化合物(1)若しくは(1')又はその生理学的に許容し得る塩は、狭心症を主とした虚血性心疾患患者でPTCAを要する患者に対して投与するが、通常は、PTCAの施行日の約3日前から投与を開始し、施行後約3カ月の期間にわたって投与すればよい。なお、施術後の投薬期間は施術部位の状態に応じて増減す

PTCA施行血管における狭窄度経時変化

	狭 窄 度 (%)			
	部位数	施行前	施行後	3ヶ月後
対照群	84	87±11	32±23	78±39
投与群	43	89±10	35±28	54±31*

(*P<0.05 vs Placebo)
Chi square analysis

【0023】表2から明らかなように、化合物Aの投与群では対照群に比べ施術部位における再狭窄の抑制効果が著明に認められた。また、患者別での再狭窄出現率はおよそ6カ月後の時点で対照群で38.2%、本剤投与群で18.6%であった。従って、病変別及び患者別の

ればよい。

【0020】

【発明の効果】本発明の薬剤は、PTCA後の再狭窄に対して優れた抑制効果を示し、しかも低毒性である。

【0021】

【実施例】次に、実施例を挙げ、本発明を更に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

試験例

2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセレンゾール-3

10 (2H)-オン(以下、化合物A)を、待機PTCAを施行した狭心症患者29名(43部位)に、PTCAを施行する3日前より施行後3ヶ月間にわたって、1日量として200mgを1日2回、1回100mgずつを食後経口投与した(投与群)。PTCA施行前、PTCA施行直後及びPTCA施行3ヶ月後に冠動脈造影を行い、ビデオデントメトリー法(Reiber JHC et al., Circulation 1985; 71:280-288)にて狭窄度の測定を行い、再狭窄抑制効果の判定を行った。結果を表2に示す。尚、化合物Aに代えてプラセボを投与して待機PTCAを施行した狭心症患者50名(84部位)についても上記と同様の冠動脈造影所見を行い、これを対照群とした。また、上記の投与群及び対照群の両群についてはカルシウム拮抗剤であるニフェジピン、ジルチアゼム、狭心症用剤であるエラスターゼ等を適宜併用したが、併用薬剤の使用ならびに年齢、病変部位等も含め両群の患者背景の使用に関して両群間に χ^2 乗検定による差はなかった。従って、表2に示した投与群における再狭窄抑制効果は、これらの併用薬剤によってもたらされた効果でも、これらの併用薬剤と化合物Aとの組合せによってもたらされた効果でもないことが明らかである。

【0022】

【表2】

判定のいずれにおいても投与群では対照群に比べPTCA後の再狭窄に対する優れた抑制効果が臨床的に確認された。

【0024】実施例1

錠剤：下記組成の錠剤を常法により製造した。

【表 3】

化合物 A	5 0 mg
カルボキシメチルセルロース	2 5 mg
デンプン	5 mg
結晶セルロース	4 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
計	1 2 2 mg

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 293/12